



University of Groningen

## Klinische manifestaties bij volwassen patienten met cystische fibrose.

van de Belt, Emmy; Kraan, Jan ; ter Maaten, Jan Cornelis

*Published in:*  
Ned Tijdschr Geneeskd

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

van de Belt, E., Kraan, J., & ter Maaten, J. C. (2009). Klinische manifestaties bij volwassen patienten met cystische fibrose. Ned Tijdschr Geneeskd, 153, 485-489.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## ONDERZOEK

# Klinische manifestaties cystische fibrose bij volwassen patiënten

Emmy C.M. van de Belt, Jan Kraan, Katelijne Bouman en Jan C. ter Maaten

<b>DOEL</b>	Beschrijving van het klinisch spectrum van cystische fibrose (CF) op volwassen leeftijd.
<b>OPZET</b>	Retrospectief cohortonderzoek.
<b>METHODE</b>	Wij analyseerden de ziektegeschiedenis van alle volwassen patiënten die in 2006 onder behandeling waren in de CF-polikliniek van het Universitair Medisch Centrum Groningen en verzamelden gegevens over demografische kenmerken, genotype, en pulmonale, gastro-intestinale en metabole manifestaties van CF.
<b>RESULTATEN</b>	Er waren goede gegevens van 56 patiënten (leeftijd: 17-53 jaar) van een oorspronkelijk cohort van 58 patiënten. Van alle patiënten had 46% een ernstige longfunctiestoornis. Chronische infectie met <i>Pseudomonas aeruginosa</i> kwam voor bij 67% en ging samen met een ernstiger luchtwegobstructie ( $p = 0,04$ ). Van de patiënten had 89% pancreasinsufficiëntie; 39% had CF-gerelateerde diabetes of een gestoorde glucosetolerantie. De ernst van de glucose-intolerantie hing samen met de ernst van de longfunctiestoornis ( $p = 0,004$ ). Van de patiënten voldeed 71% aan de criteria voor osteopenie of osteoporose. Een slechte voedingstoestand ( $BMI < 19 \text{ kg/m}^2$ ) kwam voor bij 36% van de patiënten. Patiënten met een lichtere CF-mutatie waren gemiddeld 7 jaar ouder ( $p = 0,02$ ) en hadden minder pancreasinsufficiëntie ( $p = 0,001$ ). Gelet op de hogere leeftijd hadden zij een opvallend goede longfunctie en een relatief goede voedingstoestand. Een hogere leeftijd ging gepaard met een betere voedingstoestand ( $p = 0,004$ ).
<b>CONCLUSIE</b>	Volwassenen met CF hadden, naast de klassieke CF-manifestaties, vaak CF-gerelateerde diabetes, osteopenie of osteoporose en een slechte voedingstoestand. Patiënten met een lichte mutatie hadden op middelbare leeftijd een relatief goede klinische toestand met minder ernstige ziektemanifestaties dan patiënten met ernstige mutaties.

Vijftig jaar geleden lag de levensverwachting van patiënten met cystische fibrose (CF) beneden de 5 jaar. In 2005 bedroeg de mediane levensverwachting reeds 36,5 jaar ([www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFFoundation/AnnualReport/2006-Annual-Report.pdf](http://www.cff.org/UploadedFiles/aboutCFFFoundation/AnnualReport/2006-Annual-Report.pdf)).<sup>1</sup> Als gevolg van de toegenomen levensverwachting zijn ook de klinische manifestaties van CF erg veranderd.

Op de kinderleeftijd stonden en staan vooral recidiverende luchtweginfecties op de voorgrond en gastro-intestinale symptomen, zoals meconiumileus, groeivertraging en pancreasinsufficiëntie. Nu CF-patiënten ouder worden, komen andere klinische manifestaties van CF aan het licht, zoals osteoporose, diabetes mellitus, levercirrose en de consequenties van mannelijke infertiliteit en vrouwelijke subfertiliteit. Ook het verhoogde risico op complicaties bij de zwangerschap kan hier genoemd worden.<sup>2</sup> Daarnaast worden er steeds meer mutaties ontdekt in het gen dat CF veroorzaakt die leiden tot een relatief lichte ziekte. Op dit moment zijn er ruim 1500 verschillende mutaties bekend ([www.genet.sickkids.on.ca/cftr](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr)). Er is een fenotype-genotypecorrelatie: patiënten met 1 of 2 lichte mutaties hebben per definitie minder klachten dan patiënten met 2 ernstige mutaties. Bij patiënten met lichte mutaties wordt CF soms pas op latere leeftijd gediagnosticeerd.<sup>3</sup>

Universitair Medisch Centrum Groningen,  
Groningen.

Afd. Interne Geneeskunde: drs. E.C.M. van de Belt,  
medisch student; dr. J. Kraan, longarts; dr. J.C. ter  
Maaten, internist.

Afd. Genetica: drs. K. Bouman, klinisch geneticus.

Contactpersoon: dr. J.C. ter Maaten  
([j.c.ter.maaten@int.umcg.nl](mailto:j.c.ter.maaten@int.umcg.nl)).

Wij onderzochten de meest voorkomende klinische manifestaties bij volwassenen met CF, aan de hand van gegevens over 58 volwassen patiënten van onze CF-polikliniek.

## PATIËNTEN EN METHODE

### PATIËNTEN

In dit retrospectieve onderzoek bekeken wij de dossiers van alle CF-patiënten die in 2006 onder behandeling waren bij de CF-polikliniek voor volwassenen van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Wij verzamelden gegevens van deze patiënten en onderzochten die op demografische kenmerken, fenotype en genotype. Wij gebruikten gegevens uit 2006 en anders gegevens van het laatste onderzoek daarvoor. Alle klinische parameters worden periodiek onderzocht in het kader van de standaard protocollaire CF-zorg in het UMCG.

### INDELING OP BASIS VAN GENOTYPE

De verschillende mutaties die CF veroorzaken, kunnen in 5 functionele klassen worden ingedeeld, op basis van hun effect op de productie van het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (CFTR)-eiwit.<sup>4</sup> Klassen I-III leiden tot een ernstiger klinisch beeld, klassen IV-V zijn het minst ernstig en leiden tot een lichter klinisch beloop.

### STATISTISCHE ANALYSE

De statistische analyse werd uitgevoerd met behulp van het programma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS; Chicago, VS), versie 12.0.1. Voor vergelijking van groepen continue data werd gebruikgemaakt van de t-toets voor onafhankelijke variabelen of van eenzijdige variantieanalyse (ANOVA). Bij de vergelijking van groepen categoriale variabelen gebruikten wij de exacte toets van Fisher of de  $\chi^2$ -test. Verschillen met een p-waarde < 0,05 beschouwden wij als statistisch significant.

## RESULTATEN

### PATIËNTEN

Er werden 58 patiënten gevonden die voldeden aan de inclusiecriteria. Van hen werden 2 na dataverzameling alsnog geëxcludeerd vanwege onvoldoende data. Onder de resterende 56 patiënten waren 32 mannen en 24 vrouwen. De gemiddelde leeftijd van deze patiënten was 30 jaar (uiteersten: 17-53); de gemiddelde leeftijd van de mannen was 31 en die van de vrouwen 29. Er hadden 4 patiënten vóór 2006 een longtransplantatie ondergaan. Gegevens over pulmonale complicaties en microbiologische gegevens van deze 4 patiënten werden buiten beschouwing gelaten.

**TABEL 1** Kenmerken en complicaties van cystische fibrose (CF) in een populatie van 56 patiënten

complicatie	aantal (%) (n = 56)
<b>pulmonale</b>	
geforceerd expiratoir eensecondedevolume*†	
> 80% van voorspeld (ongestoord)	7 (13)
40-80% van voorspeld (matig gestoord)	21 (40)
< 40% van voorspeld (ernstig gestoord)	24 (46)
sputumkweekgegevens*	
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (52)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (27)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (67)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29 (52)
<i>Burkholderia cepacia</i>	3 (6)
pulmonale exacerbaties*	44 (85)
spontane pneumothorax	10 (18)
allergische bronchopulmonale aspergillose	8 (14)
hemoptoë (recidiverend of behandeld met embolisatie)	7 (13)
chronische sinusitis of neuspoliepen	26 (46)
longtransplantatie	4 (7)
op de wachtlijst voor longtransplantatie	7 (13)
<b>gastro-intestinale</b>	
pancreasinsufficiëntie	50 (89)
CF-gerelateerde leverziekte‡	9 (16)
ileus§	5 (9)
distaal intestinale-obstructiesyndroom	5 (9)
obstipatie	8 (14)
ulcuslijden	3 (5)
motiliteitsstoornis	1 (2)
<b>metabole</b>	
gestoorde glucosetolerantie	4 (7)
CF-gerelateerde diabetes mellitus	18 (32)
complicaties van CF-gerelateerde diabetes	
microvasculaire	0
macrovasculaire	0
osteoporose	12 (21)
osteopenie	28 (50)
normale botdichtheid	16 (29)
voedingstoestand: BMI	
< 19 kg/m <sup>2</sup> (verlaagd)	20 (36)
19-25 kg/m <sup>2</sup> (normaal)	31 (55)
> 25 kg/m <sup>2</sup> (verhoogd)	5 (9)
<b>overige</b>	
geen werk	20 (36)
deeltijdwerk of -studie	26 (46)
voltijdwerk	10 (18)
ongestoorde inspanningstolerantie ¶	14 (26)
beperkte inspanningstolerantie ¶	39 (74)
vrouwen met genetisch eigen kinderen	3 (5)
mannen met genetisch eigen kinderen	1 (2)

\* Exclusief 4 patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan.

† Gemiddelde waarde als percentage van voorspeld van 2006.

‡ Gedefinieerd als een echografisch beeld passend bij levercirrose of portale hypertensie; exclusief steatose en leverproefstoornissen.

§ Exclusief meconiumileus.

|| Volgens criteria van de WHO: osteopenie: T-score < -1,0 SD; osteoporose: T-score < -2,5 SD bij botdichtheidsmeting.

¶ Een normale respectievelijk beperkte loopafstand bij de pendellooptest ('shuttle walking test') (n = 53).

**TABEL 2** Relatie tussen de mate van glucosetolerantie en leeftijd en longfunctie bij 52 volwassen patiënten met cystische fibrose (CF)

	n	gemiddelde leeftijd (SD)	gemiddeld % FEV <sub>1</sub> (SD)
ongestoorde glucosetolerantie*	34	29,4 (8)	57 (26)
gestoorde glucosetolerantie†	4	31,0 (9)	38 (17)
CF-gerelateerde diabetes‡	14	31,5 (9)	32 (14)

FEV<sub>1</sub> = geforceerd expiratoir eensecondedevolume.

\*Nuchtere glucosewaarde < 7 mmol/l en 2 h na glucose-inname < 7,8 mmol/l.

†Nuchtere glucosewaarde < 7 mmol/l, maar 2 h na glucose-inname 7,8-11,1 mmol/l.

‡Nuchtere glucosewaarde > 7 mmol/l en 2 h na glucose-inname > 11,1 mmol/l.

**Kenmerken en complicaties:** de verschillende kenmerken en complicaties van CF in onze patiëntengroep worden per orgaansysteem vermeld.

**Pulmonale verschijnselen:** van de CF-patiënten had 14% een ongestoorde longfunctie (tabel 1); het gemiddelde geforceerde expiratoire eensecondedevolume (FEV<sub>1</sub>) bedroeg 49% van voorspeld. CF-patiënten met een chronische infectie door *Pseudomonas aeruginosa* hadden een ernstiger luchtwegobstructie dan CF-patiënten zonder deze infectie; de FEV<sub>1</sub> bedroeg respectievelijk 44 en 59% ( $p = 0,04$ ), terwijl de gemiddelde leeftijd van de patiënten met *Pseudomonas*-infectie 4 jaar lager was. Het mediane aantal pulmonale exacerbaties, gedefinieerd als een toename van de luchtwegklachten waarvoor een antibiotische behandeling nodig was, bedroeg per patiënt 2 per jaar (uitersten: 1-7).

**Gastro-intestinale verschijnselen:** pancreasinsufficiëntie kwam voor bij 89% van alle CF-patiënten. Levercirrose dan wel portale hypertensie bestond bij 16%. Daarnaast hadden verschillende patiënten minder ernstige leveraf-

wijkingen, zoals steatose of asymptomatische transaminasestijging; transaminasestijging als zodanig kwam voor bij 27%. Meerdere patiënten hadden passagestoornissen in de voorgeschiedenis, zoals obstipatie, distaal intestinale-obstructiesyndroom en ileus. Ileus werd bij 3 patiënten veroorzaakt door fecale impactie en bij 2 door strengileus.

**Metabole verschijnselen:** van de CF-patiënten had 39% CF-gerelateerde diabetes mellitus of een gestoorde glucosetolerantie. Tabel 2 laat zien dat hoe gestoorde de glucosetolerantie was, hoe slechter de longfunctie ( $p = 0,004$ ). Alle patiënten met CF-diabetes hadden pancreasinsufficiëntie. Geen van hen had vasculaire complicaties. Alle 4 patiënten die een transplantatie hadden ondergaan, hadden CF-diabetes.

Een niet-afwijkende botdichtheid kwam voor bij 29% van de patiënten. De helft van de patiënten voldeed aan de criteria voor osteopenie en nog eens bijna een kwart aan de criteria voor osteoporose. De botdichtheid hing niet samen met de voedingstoestand of de BMI en evenmin met de ernst van de mutatie.

**Voedingstoestand:** tabel 3 toont dat 36% van de patiënten een slechte voedingstoestand ( $BMI < 19 \text{ kg/m}^2$ ) had. Patiënten met een slechte voedingstoestand waren op 1 na allen pancreasinsufficiënt; zij waren jonger ( $p = 0,004$ ) en hadden een relatief slechtere longfunctie dan patiënten met een niet-afwijkende voedingstoestand. Zij hadden overigens niet vaker CF-diabetes of osteopenie dan wel osteoporose.

Drinkvoeding en sondevoeding werden gebruikt door respectievelijk 26 (46%) en 6 (11%) patiënten.

**Overig:** bijna tweederde van de patiënten werkte deeltijds of voltijds of volgde een opleiding (zie tabel 1). Van de 56 patiënten hadden er 4 een genetisch eigen kind.

**TABEL 3** Relatie tussen voedingstoestand (BMI) en ziektemanifestaties bij 56 patiënten met cystische fibrose (CF)

	BMI < 19 kg/m <sup>2</sup>	BMI 19-25 kg/m <sup>2</sup>	BMI > 25 kg/m <sup>2</sup>
n	20	31	5
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	25,2 (5)	32,8 (9)	29,9 (8)
pancreasinsufficiëntie; n (%)	19 (95)	29 (94)	2 (40)
gemiddeld % FEV <sub>1</sub> (SD)*	40 (23)	54 (26)	53 (22)
CF-gerelateerde diabetes mellitus; n (%)	6 (30)	10 (32)	2 (40)
osteopenie of osteoporose;† n (%)	14 (70)	23 (74)	3 (60)

FEV<sub>1</sub> = geforceerd expiratoir eensecondedevolume.

\*Exclusief 4 patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan.

†Volgens criteria van de WHO: osteopenie: T-score < -1,0 SD; osteoporose: T-score < -2,5 SD bij botdichtheidsmeting.

**TABEL 4** Relatie tussen de ernst van de cystische-fibrose(CF)-mutatie en ziektemanifestaties bij 51 CF-patiënten bij wie de mutatieklasse bekend was

	ernstige mutatie (klassen I-III)	lichte mutatie (klassen IV en V)
aantal patiënten	41	10
gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	29 (8)	36 (8)
gemiddeld % FEV <sub>1</sub> (SD)*	48 (26)	53 (26)
<i>Pseudomonas</i> -infectie; n (%)*	27 (66)	6 (60)
pancreasinsufficiëntie; n (%)	40 (98)	5 (50)
CF-gerelateerde diabetes mellitus; n (%)	15 (37)	1 (10)
osteopenie of osteoporose;† n (%)	28 (68)	8 (80)
gemiddelde BMI in kg/m <sup>2</sup> (SD)	20,6 (3,6)	23,1 (6,1)

FEV<sub>1</sub> = geforceerd expiratoir eensecondenvolume.

\*Exclusief patiënten die een longtransplantatie hadden ondergaan (n = 4).

†Volgens criteria van de WHO: osteopenie: T-score < -1,0 SD; osteoporose: T-score < -2,5 SD bij botdichtheidsmeting.

#### RELATIE TUSSEN GENOTYPE EN FENOTYPE

De  $\Delta F508$ -mutatie was de meest voorkomende mutatie in het *CFTR*-gen. Er waren 31 patiënten (55%) homozygoot voor  $\Delta F508$ ; 23 patiënten waren heterozygoot en werden op basis van hun tweede mutatie ingedeeld bij een mutatieklasse. 2 patiënten hadden geen  $\Delta F508$ -mutatie, maar 2 andere mutaties.

Van de patiënten hadden 10 (18%) een klasse I-, 31 (55%) een klasse II- (allen waren homozygoot  $\Delta F508$ ), 6 (10%) een klasse IV- en 4 een klasse V-mutatie. Bij de overige 5 patiënten (8%) was de mutatieklasse onbekend of was de tweede mutatie onbekend.

In tabel 4 is te zien dat patiënten met een lichte mutatie, dat wil zeggen van klasse IV of V, gemiddeld 7 jaar ouder waren dan patiënten met een ernstige mutatie ( $p = 0,02$ ). Gezien de hogere leeftijd hadden patiënten met een lichte mutatie een opvallend goede longfunctie ten opzichte van de patiënten met een ernstige mutatie. Van de 41 patiënten met een ernstige mutatie (klasse I-III) hadden er 40 pancreasinsufficiëntie ( $p = 0,001$ ). Bovendien hadden vrijwel alle patiënten met CF-diabetes een ernstige mutatie en pancreasinsufficiëntie. De voedingstoestand was gemiddeld iets beter bij patiënten met een lichte mutatie.

#### BESCHOUWING

De achteruitgang van de longfunctie met de leeftijd is de meest bepalende factor voor de prognose van CF-patiënten. Onze patiënten met een chronische infectie met *P. aeruginosa* hadden een slechtere longfunctie. Dit komt overeen met de observatie dat een chronische *Pseudo-*

*monas*-infectie sterk samenhangt met een dalende longfunctie en een slechtere overleving.<sup>5</sup>

Pancreasinsufficiëntie kwam voor bij 89% van de patiënten, wat overeenkomt met resultaten in andere onderzoeken.<sup>2</sup> De prevalentie van CF-gerelateerde leverziekten lag iets lager dan in andere onderzoeken bij volwassenen met CF.<sup>2</sup> Dit komt doordat wij patiënten met steatose en leverproefstoornissen niet meerekenden.

Een regelmatig voorkomende oorzaak van buikpijn bij CF was obstipatie, die onder andere berust op een vertraagde darmpassage en een afname van de defecatiefrequentie. De prevalentie van het distale intestinale-obstructiesyndroom was iets hoger dan in eerdere onderzoeken.<sup>2</sup> Dit syndroom duidt op een partiële obstructie van het terminale ileum, caecum of proximale colon met aan de darmwand adherent mucofecaal materiaal. Het komt vooral voor bij volwassenen met pancreasinsufficiëntie en neigt tot een chronisch of recidiverend beloop. Bij 9% van de patiënten ontwikkelde een passagestoornis zich tot een ileus.

De incidentie van CF-gerelateerde diabetes mellitus neemt toe met het stijgen van de leeftijd.<sup>6</sup> Deze CF-diabetes heeft een grote invloed op het beloop van CF, omdat die samengaat met een slechtere longfunctie en een hogere mortaliteit.<sup>6</sup> Geen van de CF-diabetespatiënten had microalbuminurie of diabetische retinopathie. Het ontbreken hiervan hangt mogelijk samen met een vroege diagnose en behandeling van de diabetes, aangezien wij jaarlijks screenen op het ontstaan van deze aandoeningen.

Van de patiënten had 71% osteoporose of osteopenie. Patiënten met CF hebben vele risicofactoren die bijdragen aan een verminderde botdichtheid: een slechte voedingstoestand, malabsorptie van vitamine D en calcium, gebruik van corticosteroiden, inactiviteit, recidiverende infecties en onvoldoende geslachtshormonen.<sup>7</sup>

De voedingstoestand van onze populatie was vergelijkbaar met die van andere klinieken in Europa.<sup>8</sup> Een slechte voedingstoestand is een veelvoorkomend probleem bij CF, gaat gepaard met een slechte longfunctie en heeft een negatief effect op de overleving.<sup>9</sup> De patiënten met een

#### UITLEG

De verschillende mutaties die cystische fibrose veroorzaken, kunnen in 5 functionele klassen worden ingedeeld, op basis van hun effect op de productie van het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'(CFTR)-eiwit. Klassen I-III leiden tot een ernstiger klinisch beeld; klassen IV-V zijn het minst ernstig en leiden tot een lichter klinisch beloop.

## LEERPUNTEN

- Vijftig jaar geleden lag de levensverwachting van patiënten met cystische fibrose (CF) beneden de 5 jaar. In 2005 bedroeg de mediane levensverwachting 36,5 jaar.
- Volwassen CF-patiënten hebben, naast de klassieke CF-manifestaties, vaak CF-gerelateerde diabetes, osteopenie of osteoporose en een slechte voedingstoestand.

goede voedingstoestand in ons onderzoek waren gemiddeld ouder en hadden minder vaak pancreasinsufficiëntie dan de patiënten met een slechte voedingstoestand. De longfunctie bij de patiënten met een gebrekkige voedingstoestand was relatief slechter, temeer omdat deze patiënten jonger waren. CF-diabetes ging in onze populatie niet gepaard met een slechtere voedingstoestand in tegenstelling tot in andere populaties, wat mogelijk te danken is aan een vroegtijdige en adequate behandeling van de diabetes in onze kliniek.

In onze populatie waren mensen met een lichte CF-mutatie gemiddeld 7 jaar ouder dan patiënten met een ernstige mutatie (zie tabel 4). Gezien dit aanzienlijke leeftijdsverschil is het opvallend dat patiënten met een lichte mutatie een relatief betere longfunctie en minder vaak CF-diabetes hadden. De verschillen waren niet significant, wat mogelijk verband houdt met de relatief kleine aantallen. Bovendien hadden patiënten met een lichte mutatie minder vaak pancreasinsufficiëntie en gemiddeld een betere voedingstoestand. Ook andere

onderzoeken laten zien dat een lichte mutatie verband houdt met een lagere incidentie van de bovengenoemde complicaties.<sup>3</sup>

## BEPERKINGEN VAN HET ONDERZOEK

Een beperking van het onderzoek wordt gevormd door de kleine aantallen patiënten. Hierdoor konden effecten over het hoofd worden gezien of verkeerd worden ingeschat. Onze bevindingen zijn over het algemeen wel in overeenstemming met die van andere populaties.

## CONCLUSIE

De problematiek van CF-patiënten vereist een integrale, multidisciplinaire benadering. Deze zorg heeft een bewezen positief effect op de klinische toestand en overleving van CF-patiënten.<sup>10</sup> Leeftijdsspecifieke gezondheidsproblemen, zoals CF-diabetes en osteoporose, maar ook psychosociale problematiek van jongvolwassenen kunnen met deze benadering de aandacht krijgen die nodig is.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 augustus 2008

Citeer als Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B155

➤ [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

## LITERATUUR

- 1 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2006. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2007.
- 2 Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest. 2004;125:1S-39S.
- 3 McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361:1671-6.
- 4 Heijerman HGM, Jonge HRD. Expressie van het cystische-fibrose-gen in de longen. Ned Tijdschr Geneesk. 2004;148:816-9.
- 5 Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361:681-9.
- 6 Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. Diabet Med. 2003;20:425-36.
- 7 Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, et al. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. Thorax. 2000;55:798-804.
- 8 Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995-2006. Eur Respir J. 2008;31:29-35.
- 9 Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2006;20:531-46.
- 10 Mannes GPM, Heijerman HGM. Cystische fibrose: meerwaarde van centrumbehandeling. Ned Tijdschr Geneesk. 1997;141:2001-4.